

**VIGILANZ-SCHWANKUNGEN BEI GESUNDEN
NACH T R A Z O D O N E UND PLACEBO**

Johannes Wissmann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0033

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik
(Prof. Dr. J. Kugler) der Psychiatrischen Klinik (Prof. Dr. H. Hippus)
und der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. med. F. Holle) der Universität München

VIGILANZ-SCHWANKUNGEN BEI GESUNDEN NACH
T R A Z O D O N E U N D P L A C E B O



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johannes Wissmann
aus Griesbach/Rottal

München 1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

I. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	9. 3. 1976

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
I PROBLEM	1
II VERSUCHSPRÄPARAT	2
III METHODE	4
IV MATERIAL	12
V UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	
1. Elektroenzephalogramm	13
2. Okulogramm	27
3. Herzfrequenz	28
4. Atmung	28
5. Subjektives Befinden	29
VI DISKUSSION	32
VII ZUSAMMENFASSUNG	33
VIII LITERATUR	34

I P R O B L E M

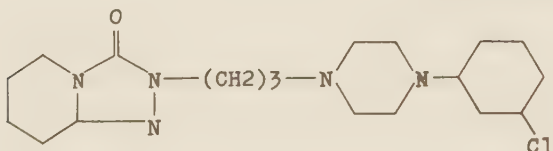
Aufgabe dieser Arbeit war es, festzustellen, ob ein sedierender Effekt von Trazodone, der sich in ersten klinischen Experimenten gezeigt hat, auch an gesunden Versuchspersonen in qualitativen oder quantitativen Vigilanzänderungen des EEG nachzuweisen ist.

II V E R S U C H S P R Ä P A R A T

T r a z o d o n e (A F - 1161)

Chemische Bezeichnung: 2-(3- 4-(m-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl- -propyl)-s-triazolo 4,3-a pyridin-3(2H)-on-hydrochlorid

Strukturformel:



Eigenschaften: Weisses kristallines Pulver, mässig wasserlöslich.

Summenformel: $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$

Molekulargewicht: 408,33

Trazodone wurde 1965 von PALAZZO et al. synthetisiert. Es gehört zu einer chemischen Stoffgruppe, die vorher noch nicht pharmakologisch getestet wurde.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Trazodone in Abhängigkeit von der Dosis eine starke Sedierung, ohne eine Schlafphase hervorzurufen.

Weitere pharmakologische Eigenschaften waren:

Verminderung der spontanen motorischen Aktivitäten, der Reaktivität und der Schmerzreaktionen, Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit, geringe Antihistaminwirkung, mässige adrenolytische Wirkung, starke Antiserotoninwirkung und eine geringe lokalanaesthetische Wirkung.

In ersten klinischen Untersuchungen zeigte Trazodone Einflüsse auf Angstzustände bei depressiven Symptomen, bei psychogenen, somatischen und neurotischen Störungen. Es liess sich auch ein Effekt auf Schmerzzustände mit stark emotionellen Komponenten nachweisen. Dabei zeichnete sich die Substanz durch gute Verträglichkeit und raschen Wirkungseintritt aus.

III M E T H O D E

Die Versuche wurden in Doppelblindtechnik durchgeführt. Weder Versuchspersonen noch Versuchsleiter kannten Zusammensetzung, Wirkungsweise und Dosierung der Substanz. Pro Versuch wurden zwei Kapseln mit je 50 mg Trazodone bzw. Placebo verabreicht.

Alle Untersuchungen wurden in der Zeit zwischen dem 23.5. und dem 28.6.1973 durchgeführt. Um den Einfluss von Tagesschwankungen auszuschliessen, wurde immer die gleiche Tageszeit (16 h bis 19 h) eingehalten.

Zur Registrierung des EEG stand ein nicht vollständig abgedunkelter Raum zur Verfügung (EEG-Labor der Poliklinik der Universität München).

Während der Ableitung konnten die Probanden auf einer fest gepolsterten Liege entspannt auf dem Rücken liegen. Zum Schutz der okzipitalen Elektroden wurde der Kopf durch eine Nackenrolle abgestützt. Das Stativ mit den Elektroanschlüssen wurde so über dem Kopfende der Liege plaziert, dass die Verbindungskabel mit den Elektroden so locker wie möglich lagen. Damit sollte vermieden werden, dass Bewegungen des Kopfes während der Ableitung Störungen im EEG durch Verrutschen der Elektroden verursachten.

Registriert wurde mit einem Zwölfkanal-HELLIGE-NEUROSCRIPT-Gerät, 8 Kanäle zeichneten das EEG auf,

die restlichen nahmen das O k u l o g r a m m ,
das E K G und die A t m u n g auf. Die Papier-
geschwindigkeit betrug 15 mm pro Sekunde bei einer
Zeitkonstante von 0,3 .

EEG

Den Probanden wurden Brückenelektroden in paramedianen
bipolaren Längsreihen angelegt. Ihre Positionen waren:
frontal, praezentral, zentral, parietal und okzipital.
Zur möglichst bequemen Fixierung wurde eine weiche
Gummihaube von Typ Eidswan benützt.

Okulogramm

Zur Erfassung von raschen (RAB) und langsamen (LAB)
Augenbewegungen dienten zwei schalenförmige Elektroden
von 5 mm Durchmesser, die an den äusseren Lidwinkeln
der Augen des Probanden mit Klebeband befestigt wurden.

EKG

Zur Ermittlung der Pulsfrequenz wurde die erste Ableitung
nach Einthoven registriert. Die Frequenz wurde in
Minutenintervallen ausgezählt und an entsprechender
Stelle in der EEG-Kurve vermerkt.

Atemfrequenz

Zur Aufzeichnung der Atemexkursionen diente ein
THERMISTOR-Fühler der Firma GRUBER, der auf die unter-
schiedliche Temperatur der Inspirations- und Expirations-
luft reagiert. Der Fühler wurde mit einem Klebeband so
am Nasenrücken fixiert, dass er vor eine der Nasen-
öffnungen ragte.

Stärkere Bewegungen der Probanden und unbeabsichtigte Weckreize, die während der EEG-Aufzeichnung auftraten, wurden auf den Kurven vermerkt.

Parallel zu diesen elektroenzephalographischen Untersuchungen der Vigilanzänderungen nach Trazodone wurden von KÖNIG Psychoexperimentelle Untersuchungen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach Trazodone durchgeführt.

Versuchsanordnung

30 min vor Beginn der EEG-Ableitung erhielten die 10 Versuchspersonen je zwei Kapseln per os.

Die EEG-Registrierung betrug 30 min.

Die Befragung nach dem subjektiven Befinden wurde zu drei Zeiten durchgeführt: 30 min nach Einnahme der Kapseln, im unmittelbaren Anschluss an die EEG-Registrierung und am nächsten Tag, um auch das Befinden in der Zeit nach dem Versuch zu erfassen.

Verteilung

Nach einem vorausgegangenen Versuch ohne Medikament erhielten die Versuchspersonen in drei Einzelversuchen, die immer im Abstand von je einer Woche durchgeführt wurden, einmal Placebo, einmal 50 mg und einmal 100 mg Trazodone in äusserlich nicht unterscheidbarer Form verabreicht. Die zeitliche Reihenfolge von Placebo und den einzelnen Dosen von Trazodone war durch einen Randomisierungsplan geordnet.

Randomisierungsplan

Vp	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
1	50 mg	100 mg	Placebo
2	50 mg	Placebo	100 mg
3	100 mg	50 mg	Placebo
4	100 mg	Placebo	50 mg
5	50 mg	100 mg	Placebo
6	50 mg	100 mg	Placebo
7	100 mg	50 mg	Placebo
8	100 mg	Placebo	50 mg
9	100 mg	Placebo	50 mg
10	50 mg	Placebo	100 mg

Auswertung

Die Schlafstadien der Elektroenzephalogramme wurden nach dem Schema von LOOMIS - modifiziert nach KUGLER - in 40-sec-Epochen bestimmt. Diese visuelle Auswertung nahm ein einzelner, darin erfahrener Arzt vor.

Einteilung der Schlafstadien

RECHTSCHAFFEN DEMENT UND KLEITMANN LOOMIS ROTH GIBBS	VERHALTEN	KUGLER	EEG - MUSTER	
			FÜHRENDES KENN- ZEICHEN	REAKTION
W	Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis.Blockade-Reaktion (VBR)
1	I A 1 verringerte Vigilanz	A ₁ A ₂	α-Diffusion α niedrig, spärlich langsam, θ niedrig	VBR verringert VBR paradox
		B ₀ B ₁ B ₂	θ niedrig, α vereinzelt θ niedrig - mittelhoch θ mittelhoch, θ spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.
2	II C 3 Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	θ hoch 30% d.Zeit, α θ hoch 50% d.Zeit, α θ hoch, langs., kontin.	K-Komplexe
3	III D 4 Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d.Zeit δ bis 50% d.Zeit δ bis 80% d.Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivation
4	IV E 5 Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr hoch u. langsam	keine
		F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
REM	V REM Rasche Augenbewegungen	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T.keine (B) z.T.Vertex-Wellen

Abb.1 : Vergleichende Übersicht der Schlafstadien

A_0 ist das Stadium der Wachheit.

A_1 und A_2 werden als Schlafrigkeitsphase, als Stadien der eingeschränkten Vigilanz bezeichnet, A_1 mit alpha-Diffusion und vorübergehender Amplitudenvergrößerung, A_2 mit Lückenbildung im alpha-Rhythmus und Amplitudenverkleinerung.

In der Periode des Einschlafens wird der alpha-Rhythmus langsamer.

In B_0 wird er durch niedrige theta-Wellen ersetzt, in B_1 nehmen die kleinen beta- und theta-Wellen zu und in B_2 werden sie noch häufiger bei gleichzeitiger Vergrößerung der Amplitude.

Der leichte Schlaf wird nach prozentuaalem Gehalt an theta-Wellen mit hoher Amplitude eingeteilt (C_0 mit 30 %, C_1 mit 50 %, C_2 mit 80 % pro 40-sec-Intervall).

Die Stadien D_0 , D_1 und D_2 des mittleren Schlafes unterscheiden sich in analoger Weise durch die prozentuale Verteilung von delta-Aktivitäten pro Zeiteinheit.

Im Tiefschlaf herrschen langsame, hohe, kontinuierliche delta-Wellen vor.

Die Übereinstimmung mit der neuen Stadieneinteilung ergibt sich aus Abb. 1.



2. Abb.: EEG - Stadien einer gesunden Versuchsperson
nach 100 mg Trazodone.

- a: Im EEG niedrige, spindelige 11 - 12 / sec Tätigkeit (W)
- b: langsame Tätigkeit, kleine Vertexwellen, angedeutete Sigma - Spindeln (Stadium 2)
- c: höhere, langsamere Tätigkeit und K - Komplexe (Stadium 3)
- d: anhaltend langsame, hohe Tätigkeit (Stadium 4)

Im Okulogramm (OG) bei a rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes, bei b, c u. d nur EEG einstreuend.

Im EKG Pulsfrequenz bei a regelmässig, bei b etwas unregelmässig u. bei c u. d langsamer.

Atmung bei d flacher u. langsamer als bei a, b u. c.

Atmung und Pulsfrequenz wurden in Minutenintervallen ausgezählt. Die Häufigkeit der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurden pro 40-sec-Epoche den Indexzahlen 0 - 10 zugeordnet, die 0 - 100 % pro 40-sec-Zeiteinheit entsprechen. Der Indexwert 0 besagt also, dass die Bewegung in der bestimmten Zeiteinheit fehlt, während Indexwert 10 z.B. Kontinuität dieser Wellenform in dieser bestimmten 40-sec-Epoche bedeutet. Die Häufigkeit der sigma-, rho- und theta-Aktivitäten wurde in analoger Weise ausgewertet. K-Komplexe und Vertex-Wellen wurden als Einzelelemente pro 40-sec-Einheit ausgezählt.

Die so erhaltenen Werte führten zu Verlaufsdarstellungen jedes einzelnen Versuchs. Mittels des Randomisierungsplans erfolgte dann eine Einteilung der Einzelversuche in drei Gruppen.

Gruppeneinteilung

Vp	Gruppe I (Placebo)	Gruppe II (50 mg Trazodone)	Gruppe III (100 mg Trazodone)
1	3. Versuch	1. Versuch	2. Versuch
2	2. "	1. "	3. "
3	3. "	2. "	1. "
4	2. "	3. "	1. "
5	3. "	1. "	2. "
6	3. "	1. "	2. "
7	3. "	2. "	1. "
8	2. "	3. "	1. "
9	2. "	3. "	1. "
10	2. "	1. "	3. "

Für jede dieser Gruppen wurden die Mittelwerte der einzelnen Verlaufsdarstellungen in den einzelnen 40-sec- bzw. 60-sec-Epochen errechnet. Diese Werte ergaben dann die Mittelwerts-Verlaufsdarstellungen der einzelnen Gruppen.

IV M A T E R I A L

Bei den 10 Versuchspersonen handelte es sich um Studenten im Alter zwischen 23 und 37 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei 27 Jahren. Die Probanden waren ausschliesslich männlichen Geschlechts.

Von jeder dieser Versuchspersonen liegen die Kurven und Protokolle von drei in einwöchigen Abständen erfolgten Untersuchungen vor. Allen war die Versuchsanordnung aus früheren ähnlichen klinischen Experimenten vertraut.

V U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E

1. Elektroenzephalogramm

Die graphische Verlaufsdarstellung der EEG-Stadien in allen aufeinanderfolgenden 40-sec-Epochen der 30 min dauernden EEG-Ableitungen ergibt typisch Verläufe, die mit dem Nachlassen der gespannten Aufmerksamkeit (Bereitschaft) und einer zunehmend besseren Entspannung und Übergängen in leichte Schlafstadien zusammenhängen.

An den einzelnen EEG-Kurven sind die von den einzelnen Personen erreichten, unterschiedlichen Schlafstadien erkennbar. Bei manchen Versuchspersonen kam es zu flüchtigen Einschlafstadien oder leichten Schlafstadien, bei anderen zu zeitweiligen Übergängen in mittlere Schlafstadien.

Bei mehreren Personen traten nach Trazodone länger anhaltende Schläfrigkeits- oder Schlafstadien als nach Placebo auf (Abb.: 3- 5). Dieses Verhalten, das auch den Unterschieden der Mittelwertskurven entspricht, bezeichnen wir als regulär. Dagegen zeigten zwei Personen ein areguläres Verhalten, bei dem nach Trazodone geringere Schlafstadien eintraten als nach Placebo (Abb.: 6- 8).

Abb.:3 Nach Placebo

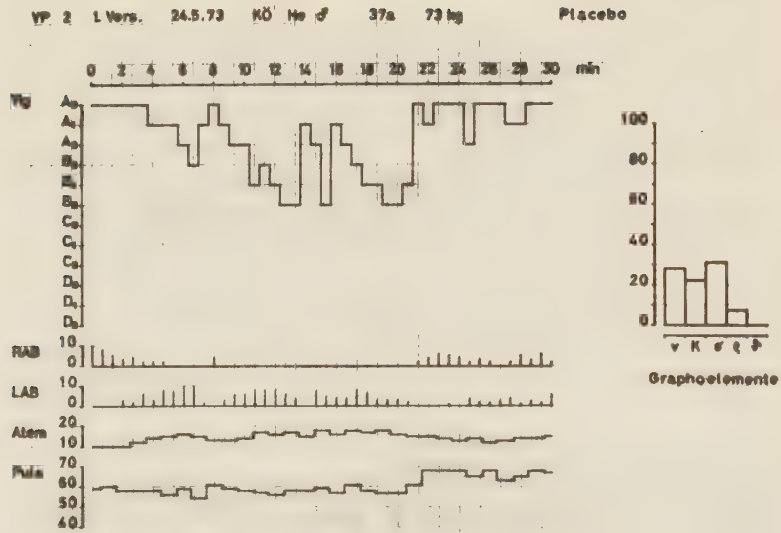


Abb.:4 Nach 50 mg Trazodone

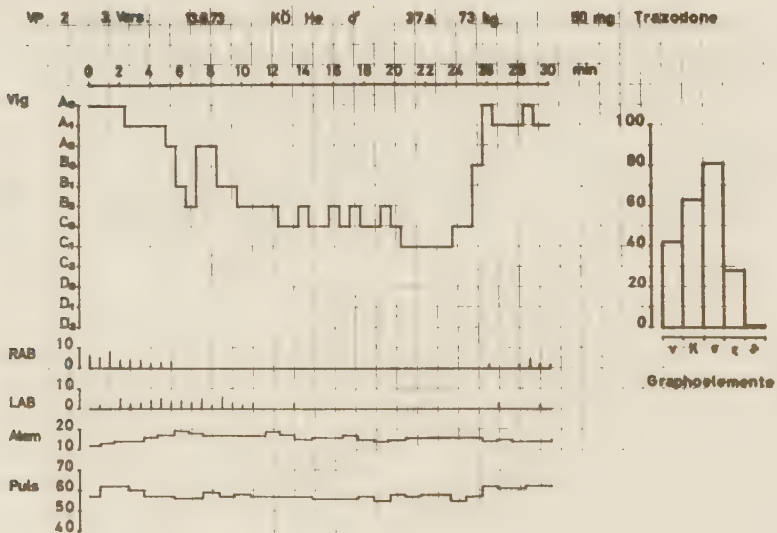
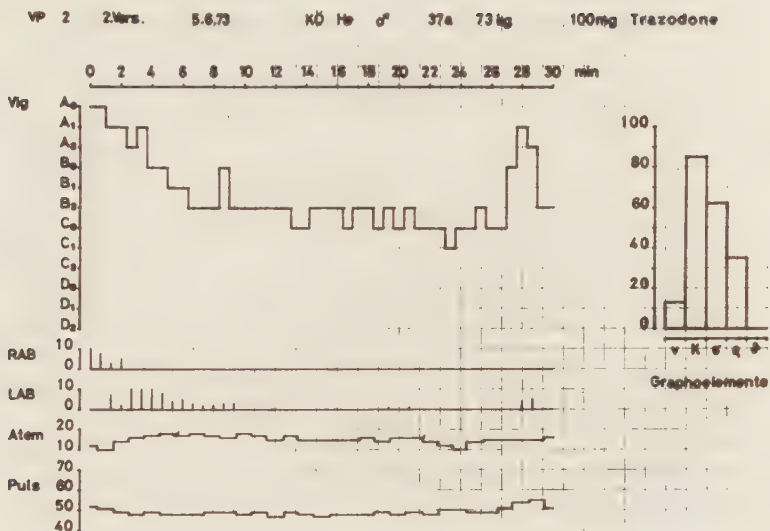


Abb.:5 Nach 100 mg Trazodone



Zu Abb. 3 bis 5 :

Graphische Verlaufsdarstellung der Untersuchungsergebnisse bei einer Person mit regulärem Verhalten, d.h. die Unterschiede der Einzelkurven entsprechen denen der Mittelwertskurven.

Ordinaten: Vigilanzänderungen, ausgewertet in 40-sec-Epochen

Schnelle Augenbewegungen = RAB

Langsame Augenbewegungen = LAB

(die Indexwerte 0 - 10 entsprechen 0 - 100 % pro 40-sec-Epoche)

Atem- und Pulsfrequenz in Minutenintervallen

Abb.:6 Nach Placebo

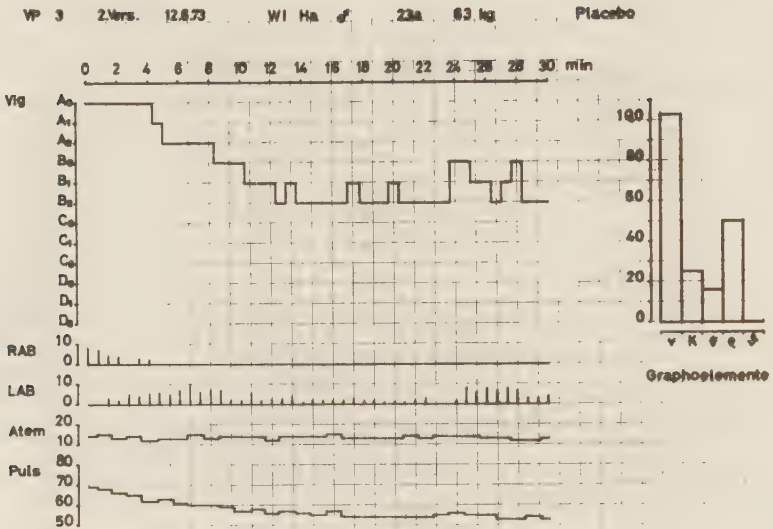


Abb.:7 Nach 50 mg Trazodone

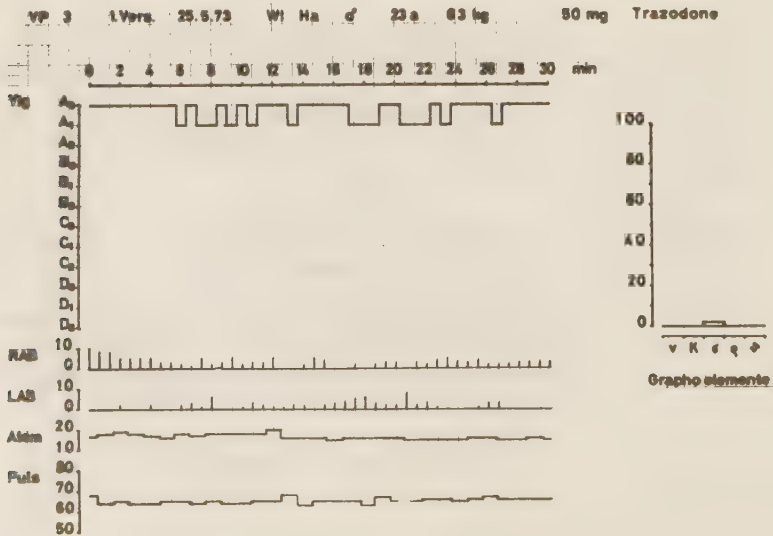
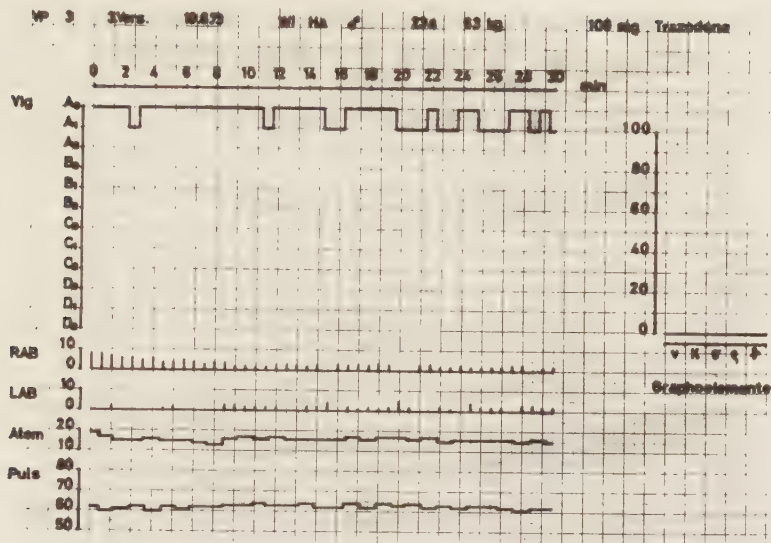


Abb.:8 Nach 100 mg Trazodone



Zu Abb.6 bis 8 :

Graphische Verlaufs-darstellung der Untersuchungsergebnisse bei einer Person mit aregulärem Verhalten, d.h. nach Trazodone traten geringere Schlaftiefen ein als nach Placebo.

Ordinaten: Vigilanzänderungen, ausgewertet in 40-sec-Epochen

Schnelle Augenbewegungen = RAB

Langsame Augenbewegungen = LAB

(die Indexwerte 0 - 10 entsprechen 0 - 100 % pro 40-sec-Epoche)

Atem- und Pulsfrequenz in Minutenintervallen

Abb.:9 Mittelwertskurve Gruppe I (Placebo)

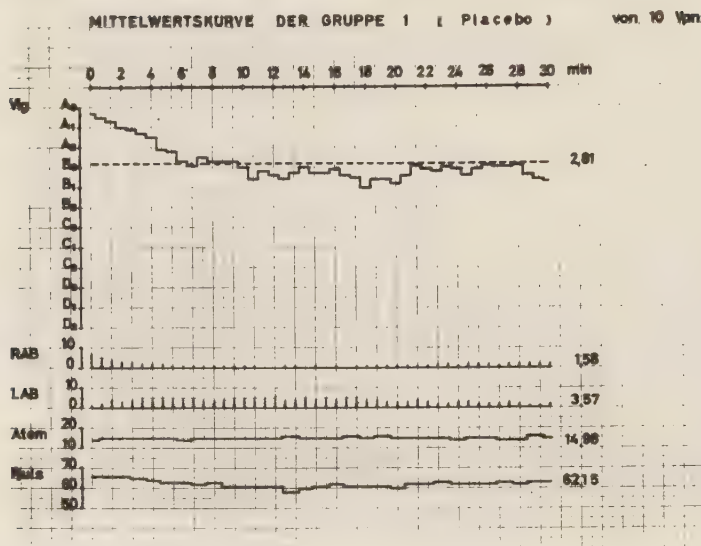


Abb.:10 Mittelwertskurve Gruppe II (50 mg Trazodone)

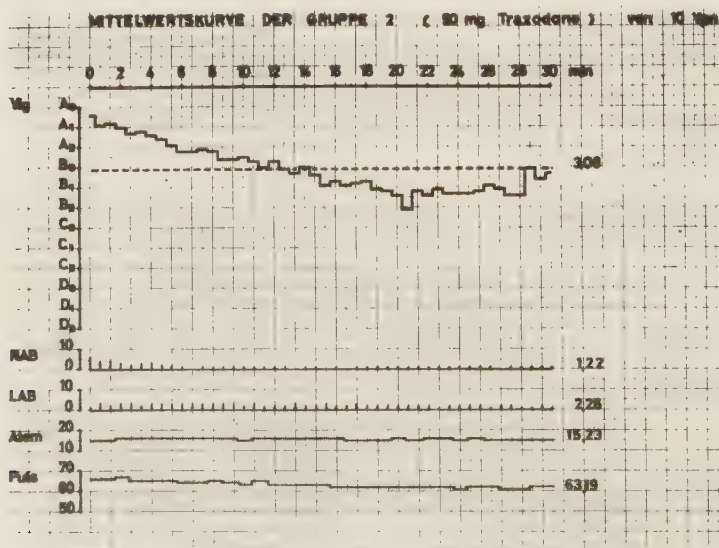
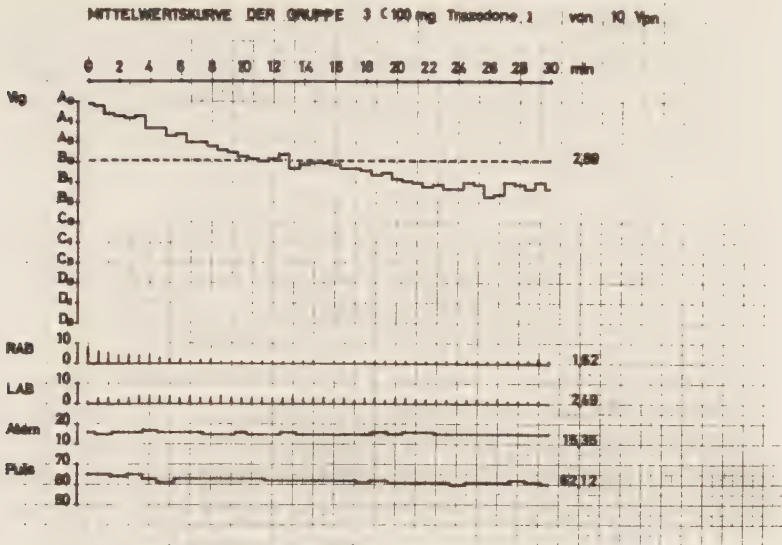


Abb.:11 Mittelwertskurve Gruppe III (100 mg Trazodone)



Zu Abb. 9 bis 11 :

Graphische Verlaufsdarstellung der Mittelwerte nach
Einteilung in drei Gruppen:

Gruppe I	Placebo
Gruppe II	50 mg Trazodone
Gruppe III	100 mg Trazodone

Ordinaten: Vigilanzänderungen, ausgewertet in 40-sec-Epochen
Schnelle Augenbewegungen = RAB
Langsame Augenbewegungen = LAB
(die Indexwerte 0 - 10 entsprechen 0 - 100 %
pro 40-sec-Epoche)
Atem- und Pulsfrequenz in Minutenintervallen

Die Mittelwertskurven (Abb.9 bis 11) zeigen im Gegensatz zu den Verläufen bei den einzelnen Versuchen geringere Unterschiede und geringere Schwankungen im zeitlichen Ablauf. Sie erlauben die Errechnung von Indexwerten, die den Flächenintegralen der Kurven annähernd proportional sind:

<u>Indexwerte:</u>	Placebo	:	2.81
	50 mg Trazodone	:	3.08
	100 mg Trazodone	:	2.89

Hierbei liegt der Wert für 100 mg Trazodone zwischen dem von Placebo und 50 mg Trazodone. Die Unterschiede waren statistisch nicht als signifikant zu sichern. Aus diesen Vergleichen ergibt sich die Vermutung, dass Trazodone einen geringen entspannungsfördernden Effekt hat, der die spontanen Schwankungen der Vigilanz mit Übergang in Schläfrigkeits- oder leichte Schlafstadien fördert. Überdies ist keine Dosis-Wirkungsbeziehung feststellbar, da bei der höheren Dosis von 100 mg Trazodone kein stärkerer Effekt als nach 50 mg feststellbar war.

Die bei den einzelnen Untersuchten erreichte maximale Schlafentiefe (Abb. 12) ist nach den beiden Trazodone-Dosen etwas grösser als nach Placebo und weist somit auf einen geringen entspannungsfördernden Effekt. Doch zeigen die Mittelwerte kein Übereinstimmen der grösseren Dosis von 100 mg Trazodone mit dem stärkeren Effekt. Die mittleren Werte liegen nach 100 mg Trazodone etwas niedriger als nach 50 mg.

Placebo	:	5.10
50 mg Trazodone	:	6.10
100 mg Trazodone	:	5.70

Eine ähnliche Diskrepanz ergibt sich aus den Rangklassen (Placebo: 50 mg: 100 mg Trazodone = 15 : 21 : 19). Man kann daher auch aus diesen Messgrössen keinen verlässlichen sedierenden Effekt von Trazodone bestätigen.

Maximal erreichte Schlafentiefen

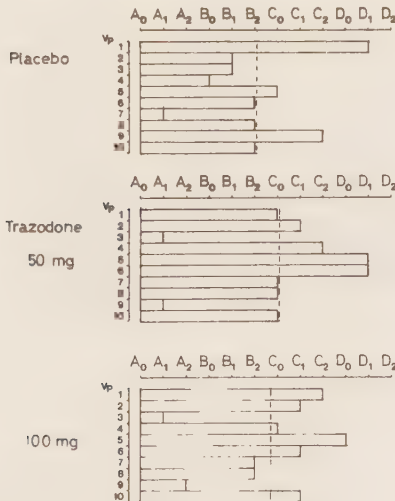


Abb.: 12

Die Analyse der sigma-Spindeln, die auch als Schlaf-Spindeln des EEG bezeichnet werden, zeigt etwas grössere Mengen (Abb.13) in den EEG-Stadien über B₁. Es kommt darin eine etwas grössere Prozentzeit von Einschlaf- und leichten Schlafstadien zum Ausdruck. Diese Verhältnisse sind ein wichtiges Argument zum Nachweis des entspannungsfördernden Trazodone-Effekts. Doch kann aus diesen Verteilungsprofilen kein massiver sedierender Effekt entnommen werden.

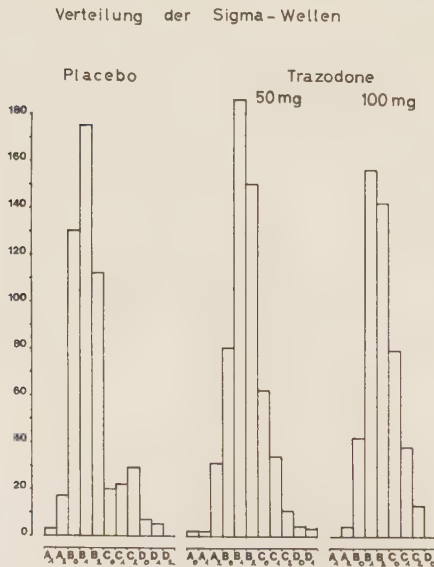


Abb. 13: Verteilung der sigma-Wellen

Die Vertex-Wellen als typische Reaktionen in Einschlaf- und leichten Schlafstadien zeigen in den Verteilungsprofilen eine etwas grössere Häufigkeit von leichten Schlafstadien über B_2 nach Trazodone, jedoch keine Dosisabhängigkeit (Abb. 14).

Verteilung der Vertex - Wellen

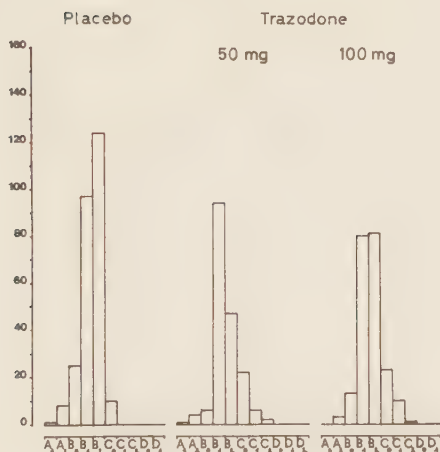


Abb.: 14 Verteilung der Vertex-Wellen

Die K-Komplexe (Abb. 15) als typische Reaktionen im leichten und mittleren Schlaf sind nach Trazodone in den leichten Schlafstadien (über B₁) vermehrt und zeigen als einziger Messwert eine Dosisabhängigkeit mit grösserer Häufigkeit nach 100 mg als nach 50 mg Trazodone. Es kommt darin die Zunahme der leichten Schlafstadien zum Ausdruck.

Verteilung der K-Komplexe

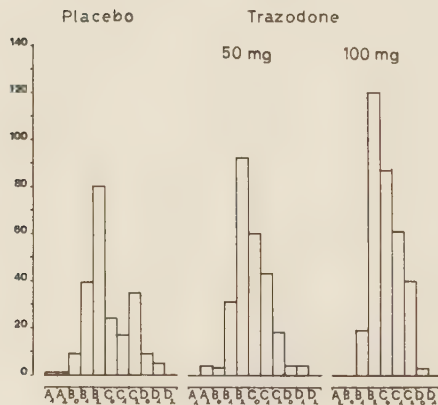


Abb. 15 : Verteilung der K-Komplexe

Die rho-Wellen sind besondere Erscheinungsformen bestimmter Einschlafvorgänge. Ihr Verteilungsprofil (Abb.16) zeigt höhere Indexwerte nur in den Stadien C_0 , jedoch geringere Indexwerte als nach Placebo in den Stadien B_0 , B_1 , B_2 . Dieses Verhalten ist erklärbar durch eine geringe Zunahme der Prozentzeit der leichten Schlafstadien im Bereich von C_0 bis C_2 , die meistens mit einer geringen Reduktion der zeitlichen Anteile, bzw. einer Verkürzung von Einschlafvorgängen verbunden ist.

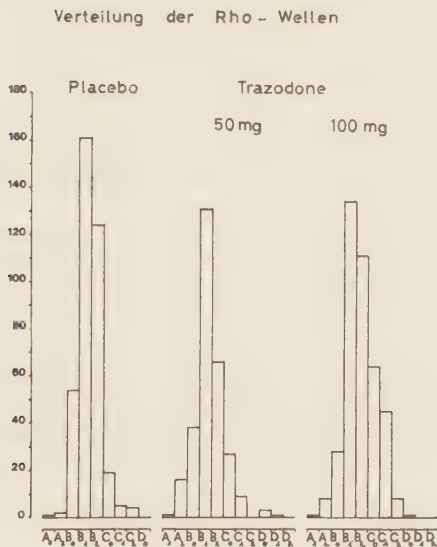


Abb.: 16 Verteilung der rho-Wellen

Theta-Wellen in Form von kurzen, monomorphen Gruppen kommen bei Übergängen von Wachheit in Schläfrigkeit vor und werden durch sedierende Substanzen in protrahierten Einschlafstadien vermehrt, durch starke Hypnotika mit raschen Übergängen in tiefere Schlafstadien verringert. Ihre Verteilung nach Trazodone ist uncharakteristisch. Statistische Signifikanz fehlt (Abb. 17).

Verteilung der Theta - Wellen

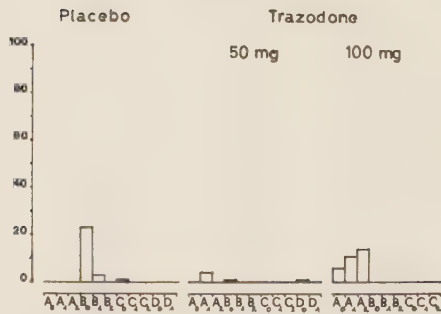


Abb.: 17 Verteilung der Theta-Wellen

2. Okulogramm

Die raschen Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes, die auch Zwinkerbewegungen enthalten und den Ausdruck eines bestimmten motorischen Aktivitätszustandes bilden, nehmen im allgemeinen bei Entspannung und beim Einschlafen ab. Am deutlichsten ist das bei Übergängen in leichte bis mittlere Schlafstadien erkennbar, wo sie vollkommen erlöschen (Abb. 3, 4, 5,7). Bei ungenügender Entspannung bleiben sie dagegen während des ganzen Untersuchungsablaufs bestehen (Abb. 6, 8). Die Mittelwertskurven mit den Gesamtindices zeigen zwar nach 50 mg Trazodone niedrigere Werte als nach Placebo, drücken somit bessere Entspannung aus, doch liegen die Indexwerte der raschen Augenbewegungen nach 100 mg Trazodone über dem Wert nach Placebo.

Somit lässt sich kein einheitlicher und eindeutiger Effekt auf motorische Aktivität und muskuläre Spannung nachweisen.

Die langsamen Augenbewegungen (LAB) verhalten sich beim Übergang vom Wachen bis zu den leichten Schlafstadien reziprok zu den raschen Augenbewegungen. Bei Einschlafvorgängen treten sie vermehrt auf (Abb. 3, 7), erlöschen sodann aber beim Übergang vom leichten zu mittleren Schlafstadien (Abb. 4, 5). Ihre mittleren Werte sowohl nach 50 mg (2,26) wie nach 100 mg Trazodone (2,49) sind geringer als nach Placebo (3,57) und bestätigen somit, dass unter Trazodone vermehrte Übergänge in leichte Schlafstadien einsetzen.

3. Herzfrequenz

Im allgemeinen sinkt die Pulsfrequenz ausgehend von einem bestimmten individuellen Wert des Wachzustandes mit zunehmender Entspannung und Schlafentiefe ab. Ihre Verlaufsform in den Mittelwertskurven (Abb. 9 bis 11) zeigt nach Placebo und Trazodone (50 bzw. 100 mg) keine signifikante Änderung und damit Wirkung von Trazodone auf die Pulsfrequenz.

Alle Versuchspersonen hatten ein unauffälliges Elektrokardiogramm.

4. Atmung

Die Atemfrequenz lag bei allen Versuchen durchschnittlich bei 15/min. Die Durchschnittswerte der Mittelwertskurven (Abb. 9-11) der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Gruppe I	(Placebo)	: 14,98
Gruppe II	(50mg Trazodone)	: 15,23
Gruppe III	(100mg ")	: 15,35

Da die Werte nach 50 bzw. 100 mg Trazodone etwas höher als nach Placebo liegen, scheint Trazodone keine Atemdepressive Wirkung zu haben.

5. Subjektives Befinden der
Probanden

Die Befragung erfolgte 30 min nach Medikamenteneinnahme, nach der Aufzeichnung des EEG und am nächsten Tag über das Befinden am Abend nach dem Versuch.

Vp	Placebo	50 mg Trazodone	100 mg Trazodone
1	15 min nach Einnahme Müdigkeit, nach EEG unkonzentriert	Denkvorgänge verlangsamt, müde, wie nach langem Schlaf	nach EEG verschlafen, sehr unkonzentriert, meint nicht geschlafen zu haben
2	beruhigt, unbeschwert nach EEG	nach EEG beruhigt, fährt ca. 3 h nach Med.-Einnahme gedankenlos in eine Einbahnstrasse	nach EEG müde und zerschlagen, meint nicht geschlafen zu haben
3	nach EEG angenehm ausgeschlafen ohne Schlafmittelgefühl	nach EEG schlechte Konzentration, Müdigkeit, Gleichgültigkeit	20 min nach Med.-Einnahme taumelig, wie nach Alkoholgenuss, farbempfindlich
4	oB	leichte Müdigkeit nach EEG, in der nachfolgenden Nacht schlecht geschlafen	nach EEG etwas schwindlig, meint, Schlafmittel eingenommen zu haben

Vp	Placebo	50 mg Trazodone	100 mg Trazodone
5	nach Med.- Einnahme inaktiv, nach EEG frisch und munter	nach Versuch selbstbewusst, frisch und munter	nach EEG müde, leichte Halluzinationen, plötzliche Blässe und Kollaps von ca. 5 min Dauer, danach noch ca. 20 min blass und kreislaufunlabil. (Der Proband hatte seit dem Frühstück bis 18 h nichts mehr gegessen - er hatte bereits mittags ähnlichen Kollaps erlitten) Im EEG Serien von monomorphen Theta-Wellen
6	nach Med.- Einnahme leicht müde, nach EEG: "könnte Bäume ausreißen"	oB	während des EEG gut geschlafen, würde am liebsten weilerschlafen
7	oB	müde nach Med.-Einnahme, müde nach EEG	nach Med.-Einnahme "irrsinnig" müde, nach EEG Blässe und Übelkeit
8	oB	nach EEG "fit"	20 min nach Med.-Einnahme Müdigkeit
9	oB	nach EEG etwas "durchgedreht", trockener Mund	nach EEG etwas müde
10	oB	oB	nach EEG nicht besonders müde

Im allgemeinen wurden die Formulierungen der Testpersonen beibehalten.

Nach Einnahme von Placebo gaben 2 Probanden flüchtige Müdigkeit an. Länger anhaltende, gleichgerichtete Wirkungen traten nicht auf.

Nach 50 mg Trazodone fühlte sich die Hälfte der Versuchspersonen müde oder in ihren Denkvorgängen verlangsamt. Einer klagte über trockenen Mund und ein anderer fuhr nach Beendigung des Versuchs zerstreut in verkehrter Richtung in eine ihm bekannte Einbahnstrasse.

Nach 100 mg Trazodone berichteten 8 Versuchspersonen über Schläfrigkeitsempfinden oder Müdigkeit und Zerschlagenheit, in einem Fall: "wie nach Alkoholgenuss", in einem anderen Fall: "wie nach Schlafmitteleinnahme". Eine Versuchsperson hatte während der EEG-Ableitung sehr gut geschlafen, eine andere konnte überhaupt nicht schlafen. Ein Proband war nach dem Versuch blass und gab Übelkeit an, ein anderer erlitt einen Kollaps.

Diese subjektiven Störungen nach 50 mg und in stärkerem Masse nach 100 mg Trazodone traten zum grösseren Teil nach Registrierung des EEG's bzw. nach Beendigung des Versuchs auf. Dies weist auf einen möglicherweise noch etwas länger anhaltenden Effekt von Trazodone.

VI DISKUSSION

Den übereinstimmenden Ergebnissen der elektroenzephalographischen Untersuchungen zufolge kann man schliessen, dass Trazodone sowohl in Dosen von 50 mg wie von 100 mg einen entspannungsfördernden (anxiolytischen) und geringen sedierenden Effekt hat. Es vermehrt im EEG die prozentualen Anteile von bestimmten Stadien, die als Ausdruck von leichter Schläfrigkeit oder flüchtigen Einschlafvorgängen gewertet werden können und vermehrt in geringem Mass die Indexwerte der entsprechenden Grapho-Elemente.

Die Protokollbögen über die Äusserungen zum subjektiven Befinden der Versuchspersonen zeigten dagegen Einflüsse, die mit einer Möglichkeit einer länger anhaltenden, über die Zeit der Untersuchungsdauer hinausgehenden Wirkung rechnen lassen. Der Anteil von Versuchspersonen, die über gewisse subjektive Änderungen, wie das Empfinden von Müdigkeit berichten, war nach 100 mg Trazodone grösser als nach 50 mg, wogegen flüchtiges Empfinden von Müdigkeit nach Placebo nur bei wenigen Versuchspersonen in den ersten Viertelstunden der Untersuchung bestand.

Der Aussagewert solcher subjektiver Angaben muss kritisch beurteilt werden und ist nicht ausreichend quantifizierbar. Er stützt aber die elektroenzephalographischen Ergebnisse, die einen entspannungsfördernden Effekt annehmen lassen.

VII ZUSAMMENFASSUNG

An 10 gesunden Versuchspersonen wurden in Abständen von einer Woche je drei Versuche durchgeführt. Dabei erhielten die Probanden jeweils einmal Placebo, einmal 50 mg und einmal 100 mg Trazodone. Die Reihenfolge der Einnahme war durch einen Randomisierungsplan festgelegt.

Eine halbe Stunde nach Gabe des Medikaments per os wurde das EEG, EKG, Okulogramm und die Atemfrequenz über einen Zeitraum von 30 min registriert.

Zusätzlich wurde das subjektive Befinden getestet, und zwar durch Befragen 30 min nach Medikamenteneinnahme, unmittelbar nach EEG-Registrierung und am darauf folgenden Tag, um auch das Befinden in der Zeit nach dem Versuch zu erfassen.

Es zeigte sich im EEG ein entspannungsfördernder und ein geringer sedierender Effekt von Trazodone. Dem subjektiven Befinden zufolge kann die Möglichkeit eines die Untersuchungszeit überdauernden Effekts von Trazodone nicht ausgeschlossen werden.

VIII L I T E R A T U R

- 1) AKERT, K., BALLY, C. and SCHADE, J.P.: Sleep Mechanisms. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, 1965
- 2) ANGELINI, F., RESEARCH LABORATORIES, INTERNAT. DEVELOPMENT DIVISION: Exposé über Trazodone (AF-1161), Fs. Dr. Karl Thomae GmbH. Biberach/Riss
- 3) ANGELUCCI, L. and BOLLE, P. (Rome): Considerations on Biochemical Studies with Trazodone. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol. 9, pp.65-75, ed. Th. A. Ban., Montreal, Que., and B. Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)
- 4) ARFEL, G. et LAURETTE, G.: Pointes posterieures medianes du sommeil et ondes lambda. (In Vorbereitung) 1972
- 5) ASERINSKY, E.: Two Types of Ocular Motility Occuring in Sleep. J. appl. Physiol. 8 (1955), 1 bis 10
- 6) BAN, T. A. et al.: Comprehensive Clinical Studies with Trazodone, Curr. Ther. Res., 15:540-551, August, 1973
- 7) BARLOW, J. S. and CIGANEK, L.: Lambda Responses in Relation to Visual Evoked Responses in Man. EEG Clin. Neurophysiol. 26, 183-192 (1969)
- 8) BAUST, W.: Ermüdung, Schlaf und Traum. Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 1970
- 9) BAUST, W.: Ermüdung, Schlaf und Traum, Fischer Taschenbuchverl. Stuttgart, 6090 (1971)
- 10) BAUST, W.: Die bisherige Grundlagenforschung zur Physiologie von Schlaf und Traum. Med. Monatsspiegel, Merck 6 (1973), 132-136
- 11) BERGER, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Arch. Psychiat. (D.), 101, 452-469 (1933) Berlin

- 12) BICKFORD, R. G.
and KLASS, D. W.: Eye Movement and the Electro-encephalogram, in Bender M.B.(ed.): "The Ocular System", Paul B. Hoeber Inc., New York (1964)
- 13) BOISSIER, J. R.
et Al.: Pharmacological and Biochemical Features of Trazodone. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol. 9, pp.18-28, ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and B.Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)
- 14) BUNDESÄRZTEKAMMER: Merkblatt über die Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit durch Arzneimittel. In "Pharmakotherapie", II/1, herausgegeben von W.Stich, J. F. Lehmanns Verl., München (1963)
- 15) CORNU, F.: Psychopharmakotherapie, gegenwärtiger Stand und Probleme. In "Pharmakotherapie", I, herausgeb. v.W.Stich, J.F.Lehmanns Verl., München (1963)
- 16) DEMENT, W. C.: Eye Movements during Sleep, in Bender, M.B. (ED): The Oculomat. System, Harper and Row, New York (1964)
- 17) DEMENT, W. C. and
KLEITMAN, N.: Cyclic Variation in EEG during Sleep and Their Relation to Eye Movements, Body Motility and Dreaming. EEG-Clin. Neurophysiol. 9 (1957), 673-689
- 18) DOMINO, E. F.
(Ann Arbor. Mich.): Discussion on Pharmacological Features of Trazodone. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol.9, pp.52-55, ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and B. Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)
- 19) FISCHGOLD, H. und
DREYFUS-BRISAC, C.: Das Elektroenzephalogramm. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- 20) FISCHGOLD, H. und
SCHWARTZ, B.A.: In the Nature of Sleep. J. and A. Churchill, London (1961)
- 21) FUJITA, T. et al.
(Tokio): Absorption, Tissue, Distribution, Excretion and Metabolism of ¹⁴C-Labelled Trazodone Hydrochloride in Rats and Rabbits. Mod. Probl. of. Pharmacopsychiat., vol.9, pp.56-64, ed. Th.A.Ba., Montreal, Que., and B. Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)

- 22) GARATTINI, S.
(Milan): Biochemical Studies with Trazodone.
A new Psychoactive Drug. Mod. Probl.
Pharmacopsychiat., vol. 9, pp 29-46,
ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and
B. Silvestrini, Rome, Karger Basel
(1974)
- 23) GIBBS, F.A. and
GIBBS, E.A.: Diagnostic Localizing Value of
Elektroencephalographic Studies in
Sleep. Proc.Ass.Res. New Ment. Dis.
26 (1947), 366-376, Baltimore
- 24) HERNANDEZ-PEON, R.: Die neuralen Grundlagen des Schlafes.
Arzneimittelforschung 15 (1965),
1099-1118
- 25) HESS, R.: Elektroenzephalographische Aspekte des
Schlafes. In "Der Schlaf . Neuro-
physiologische Aspekte". Jovanovic,
U.J., herausgegeben v. J.A. Barth,
München (1969)
- 26) HOFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den
medikamentösen Schlaf. Dtsch. Med.
Wochenschr. 93, 85 (1968)
- 27) JOUVET, M.: Neurophysiologische Mechanismen im
Schlaf. In "Der Schlaf. Neurophysiolo-
gische Aspekte", herausgegeben von
Jovanovic, U.J., J.A. Barth Verlag,
München (1969)
- 28) JOVANOVIC, U. J.: Der Schlaf. Neurophysiologische
Aspekte. J.A. Barth Verlag, München
(1969)
- 29) JOVANOVIC, U. J.: Normal Sleep in Man. Hippokrates
Verlag, Stuttgart (1971)
- 30) JOVANOVIC, U. J.: Der normale, abnorme und pathologi-
sche Schlaf. In "Verhandlungen der
Deutschen Gesellschaft für Innere
Medizin", 71.Kongress,München (1965)
- 31) JOVANOVIC, U. J.: Klassifikation und Therapie von
Schlafstörungen. Med. Monatsspiegel,
Merck, 6 (1973), 137-140
- 32) JOVANOVIC, U. J.: Die Natur des Schlafes. Gustav
Fischer Verlag, Stuttgart (1973)

- 33) KLEIN, M.: Etude polygraphique et phylogénétique des différents Etats de Sommeil. Thesis. Tyon Bosc. Edit. (1963)
- 34) KOHLSCHÜTTER, E.: Messungen der Festigkeit des Schlafes. Zschr. Rationelle Medizin, 18 (1963), 209-253
- 35) KUGLER, J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966), 2. Auflage
- 36) KUGLER, J.: Probleme der elektroenzephalographischen Schlafdeskription. In "Der Schlaf.. Neuropsychologische Aspekte", herausgegeben v. Jovenovic, U.J., J.A.Barth Verlag, München (1969)
- 37) KUGLER, J.: Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente im Hypnogramm. In "Die Quantifizierung des Elektroenzephalogramms", herausgegeben v. Schenk, G.K., AEG-Telefunken, Konstanz (1973)
- 38) KUGLER, J.: K-Komplexe. In EEG/EMG, 4(1974), 34-36
- 39) KUGLER, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. Med. Monatsspiegel, Merck, 6 (1973), 141-145
- 40) KUGLER, J. und LAUB, M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. In "Nature of Sleep", G.Fischer Verlag, Stuttgart (1973)
- 41) KUHLO, W.: Neuropsychologie des Schlafes. In "Schlafstörungen und ihre Behandlung", herausgeb.v. Blunck, W. und Gross, D., Hippokrates Verlag, Stuttgart (1971)
- 42) KUHLO, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf. Münchner Med.Wochenschr., 38 (1965), 1942-1949
- 43) KUHLO, W. und LEHMANN, D.: Das Einschlafen und seine neuropsych. Korrelate. Arch.f. Psychiatrie und Zeitschr.f.d. gesamte Neurologie, 205 (1964), 687-716
- 44) LONGO, V. G., and SCOTTI de CAROLIS, A.: Pharmacological Features of Trazodone. Mod.Probl.Pharmacopsychiat., vol.9, pp.4-10, ed.Th.A.Ban., Montreal, Que., and B.Silvestrini, Rome Karger Basel (1974)

- 45) LOOMIS, A. L.,
HARVEY, E. N. and
HOBART, G. A.: Cerebral States During Sleep as
studied by Human Brain Potentials.
J. Experim. Psychol. 28 (1937), 2
- 46) MONTANINI, R.
(Varese): EEG Findings in Geriatric Patients
Treated with Trazodone. Mod. Probl.
Pharmacopsychiat., vol. 9, pp.160-166,
ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and
B. Silvestrini, Rome, Karger Basel
(1974)
- 47) MURATORIO, A. et al.
(Pisa): Plygraphic Study of All-Night Sleep
Pattern in Neurotic and Depressed
Patients Treated with Trazodone.
Mod. Probl. Pharmacopsychiat., Vol.9,
pp. 181-189, ed. Th.A.Ban., Montreal,
Que., and B. Silvestrini, Rome,
Karger Basel (1974)
- 48) OSWALD, I.: Sleeping and Waking. Elsvier Publ.
Comp., Amsterdam (1962)
- 49) OSWALD, I.: Psychopharmaka und Schlaf. Das ent-
zugsbedingte Rebound-Phänomen.Sandoz,
Triangel, 10/3 (1972), 99-104
- 50) RECHTSCHAFFEN, A. and
KALES, A.: A manual of standardized and seering-
terminology, techniques and scoring
system for sleep stages of human
subjects. US Dept. of Health, Education
and Welfare, Public Health Service -
Nat. Inst. of Health, Bethesda,
Maryland 20014 (1968)
- 51) RIVETT, K. F.
(Huntigdon) and
SCORZA BARCELLONA, P.
(Rome): Toxicology of Trazodone. Mod. Probl.
Pharmacopsychiat., Vol. 9., pp.76-86,
ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and
B. Silvestrini, Rome, Karger Basel
(1974)
- 52) ROTH, B.: The Clinical and Theoretical
Importance of EEG Rhythmus Correspond-
ing to States of Lowered Vigilance.
EEG Clin. Neurophysiol. 13 (1961),
395-399
- 53) SAARMA, J. (Tartu): Trazodone a Review of Literature.
Mod. Probl. Pharmacopsychiat., Vol.9,
pp. 95-109, ed. Th.A.Ban., Montreal,
Que., and B. Silvestrini, Rome,
Karger Basel (1974)

- 54) SAARMA, J. (Tartu): Concluding Remarks - Trazodone, Proceedings of the First International Symposium, Montreal 1973. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol. 9, pp.105-206, ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and B. Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)
- 55) SCHWARZ, D. and
BLENDL, M. (Munich): Sedative and Anxiety-Reducing Properties of Trazodone. Psychophysiological Investigations with Special Reference to the Application of Pupillographic Methods. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol.9, pp.146-156, ed. Th.A.Ban., Montreal, Que., and B. Silvestrini, Rome, Karger Basel (1974)
- 56) SCHWARZ, D. und
STRIAN, F.: Psychometrische Untersuchungen zur Befindlichkeit psychiatrischer und inter-medizinischer Patienten. Arch.Psychiat.Nervenkr. 216 (1972), 70-81, Springer Verlag, Heidelberg
- 57) SCOTT, D. F. et al.: Lambda Responses in the Human Electroencephalogram. Neurology 17 (1967), 770-778
- 58) SCOTT, D. F. and
BICKFORD, R. C.: Stimulus Indicators of Summated Human Lambda-Responses. Arch. Neurol. 21 (1969), 277-284
- 59) SOLFRANK, G. h.: Bestimmung der spontanen Vigilanzschwankungen bei Tagesableitungen des EEG. Inaugural-Diss., München
- 60) TAUB, S. J.: The Value of Double-Blind Studies in the Evaluation of Drugs. The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, 45 (1966), 88-89
- 61) VOGEL, E.: Schlaf- und Beruhigungsmittel. Schriftenreihe der Landesapothekerkammer, 3 (1972), 15-40

Herrn Prof. Kugler möchte ich für die freundliche Unterstützung, die er dieser Arbeit zuteil werden liess, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Besonderen Dank schulde ich auch Frau M. Leub für ihre Hilfe bei der technischen Durchführung und Auswertung der Untersuchungen.

L E B E N S L A U F :

Geboren: 31.5.1950 in Passau
Vater: Dr.med., Dr.rer.nat. Arnim Wissmann
Mutter: Martha Wissmann (geb. Gerscha)

1956 - 1962 Volksschule Griesbach i.R. (Klasse 1 - 6)
1962 - 1969 Musisches Gymnasium der Benediktiner
in Niederalteich (Klasse 7 - 13)
- Abitur: 28.6.1969 -

Chemie-Studium

Wintersemester 1969/70:

Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur gleichen Zeit wissenschaftliche Hilfskraft am
Institut für Gerichtsmedizin der Univ. (Prof. Mallach)

Medizin-Studium

Sommersemester 1970 bis Sommersemester 1972:

Vorklinisches Studium an der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

- Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 16.3.71 -
- Medizinische Vorprüfung am 2.10.72 -

Wintersemester 1972/73 bis Sommersemester 1975:

Klinisches Studium an der Medizinischen Fakultät
der Technischen Universität München

- Staatsexamen vom 9.9. bis 12.12.75





